



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

3973

BUENOS AIRES, 20 MAY 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-3766-15-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de Nuevos Prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA ®/ DENOSUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado Nº 56.484.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) Nº 6077/97.

Que a fojas 106 y 107 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

lecr
RP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

3973

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. los Nuevos Prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA ®/ DENOSUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 56.484, y la Disposición Nº 7288/11, cuyos textos obran a fojas: 29 a 40, 41 a 52 y 53 a 64; desglosándose las fojas 29 a 40.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N56.484 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-3766-15-8

DISPOSICIÓN Nº

3973

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3973**, los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56.484 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: XGEVA ®/ DENOSUMAB.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7288/11

Tramitado por expediente N° 1-47-10788-11-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 0500/15	Fojas 29 a 40, 41 a 52 y 53 a 64; desglosándose las fojas 29 a 40.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

lea
Rof



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM A la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.484 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**20 MAY 2015**

EXPEDIENTE N° 1-47-3766-15-8

DISPOSICION N°

39731

lan
Rp.


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

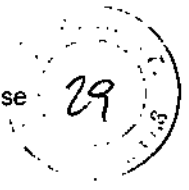
3973

20 MAY 2015

XGEVA®
DENOSUMAB 70 mg/ml
Solución Inyectable – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Industria Estadounidense



FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de **XGEVA® 70 mg/ml** contiene:

Denosumab 120 mg; Sorbitol 4,6%; Acetato de sodio^{1,2,3} 18 mM; Agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml.

¹El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de Ácido acético glacial e Hidróxido de sodio.

²El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.

³Por agregado de Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,2.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX04.

INDICACIONES

XGEVA® está indicado en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

XGEVA® está indicado para el tratamiento de tumores óseos de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que está dirigido y se une con gran afinidad y especificidad, a RANKL, evitando así la activación de su único receptor, el RANK, encontrado en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de RANK existe como una proteína transmembrana o una proteína soluble. El ligando de RANK es esencial en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El aumento en la actividad de los osteoclastos estimulada por el ligando RANKL es un mediador clave de la destrucción ósea en la osteopatía en tumores metastásicos y mieloma múltiple. La prevención de la interacción de ligando RANK-RANK ocasiona una reducción en el número de osteoclastos y su función, disminuyendo así la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por cáncer.

Los tumores óseos de células gigantes se caracterizan por células estromales expresando RANKL y células gigantes tipo osteoclastos expresando el receptor RANK. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, denosumab se une al ligando RANK, reduciendo o eliminando significativamente las células gigantes tipo osteoclastos. Consecuentemente, se reduce la osteolisis y el estroma tumoral proliferativo es reemplazado con hueso denso esponjoso nuevo, no proliferativo, diferenciado.

Propiedades farmacodinámicas

En un estudio en fase 2 realizado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente terapia con bisfosfonatos IV, las dosis subcutánea de 120 mg de **XGEVA®** cada 4 semanas (Q4W) ocasionaron una rápida reducción en los marcadores de resorción ósea (uNTX/creatinina y CTx en suero), con una reducción mediana de 82% en uNTX/Cr en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones medianas de uNTX/Cr de 74% a 82% de las semanas 2 a 25 de una dosificación continua de 120 mg Q4W. En estudios en fase 3 de pacientes con cáncer avanzado, se observaron reducciones medianas de aproximadamente 80% en la relación uNTx/Cr respecto a la línea basal después de 3 meses de tratamiento entre 2075 pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple u otros tumores sólidos) tratados con **XGEVA®**.

De manera similar, en pacientes con cáncer avanzado y metástasis óseas (incluyendo sujetos con mieloma múltiple y osteopatías) que estaban recibiendo terapia con bisfosfonatos IV, y que

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Ciudad A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

aún mostraban niveles de uNTX/Cr > 50 nM/mM, la dosificación SC múltiple de XGEVA[®], administrado ya sea cada 4 semanas o cada 12 semanas, ocasionó una reducción aproximada de 80% en la relación de uNTX/creatinina respecto a la línea basal después de 3 y 6 meses de tratamiento. En general, 97% de los pacientes en los grupos de tratamiento con XGEVA[®] tuvieron cuando menos 1 valor de uNTX/Cr < 50 nM/mM hasta la semana 25 del estudio. En un estudio fase 2 en pacientes con tumor óseo de células gigantes quienes recibieron dosis SC de XGEVA[®] 120 mg cada 4 semanas (Q4W) con dosis de carga los días 8 y 15, se observaron reducciones medianas en uNTx/Cr y sCTx de aproximadamente 80% en la semana 9. Se mantuvieron reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones medianas de 56% a 77% para uNTx/Cr y 79% a 83% para sCTx de las semanas 5 a 25 administración continua de dosis de 120 mg Q4W.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para XGEVA[®]. Utilizando un inmunoensayo sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab arrojaron resultados positivos respecto a anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteraciones en las respuestas farmacocinética, farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.

Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62%. Denosumab presentó un perfil farmacocinético no lineal con dosis superiores a un amplio intervalo de dosificación, pero con incrementos aproximadamente proporcionales a las dosis en los niveles exposición a dosis de 60 mg (ó 1 mg/kg) y superiores. Pacientes con cáncer avanzado quienes recibieron dosis múltiples de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximada del doble en las concentraciones séricas de denosumab, y el estado estacionario se alcanzó a los 6 meses, lo cual es consistente con el perfil farmacocinético independiente del tiempo.

En sujetos con tumores óseos de células gigantes quienes recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis adicionales en los días 8 y 15, el estado estable se alcanzó dentro del primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, los niveles medianos variaron menos del 9%. En el estado estable, la concentración media mínima en el suero fue de 20.6 mcg/mL (intervalo: 0.456 a 56.9 mcg/mL). En sujetos que suspendieron la dosificación de 120 mg cada 4 semanas, la vida media promedio fue de 28 días (intervalo: 14 a 55 días).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias notables en el perfil farmacocinético respecto a la edad (18 a 87 años), raza, peso corporal (36 a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del denosumab fueron similares en hombres y en mujeres, así como en pacientes transferidos de una terapia con bisfosfonatos IV.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada (de 65 años de edad o mayores)

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes cuyas edades variaron de los 18 a los 87 años de edad, no se encontró que la edad fuera un factor significativo en la farmacocinética del denosumab.

Raza: La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la raza en pacientes tratados con denosumab.

Niños y Adolescentes (de hasta 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

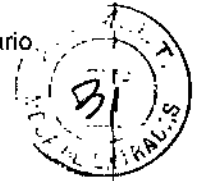
Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de denosumab.

Disfunción renal: En los estudios realizados de denosumab (60 mg, N=55 y 120 mg, N=32) incluyendo pacientes sin cáncer avanzado pero con grados variables de función renal, incluyendo pacientes sometidos a diálisis, el grado de insuficiencia renal no produjo efecto

CS

alguno en la farmacocinética y la farmacodinamia del denosumab; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.



Estudios Clínicos

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en adultos con cáncer óseo avanzado

Se evaluarán los perfiles de eficacia y seguridad de XGEVA® en la prevención de Eventos Esqueléticos relacionados (SREs) en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas en tres estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con activo. Cada estudio evaluó denosumab (120 mg administrados vía subcutánea) con ácido zoledrónico (4 mg administrados vía intravenosa, con un ajuste posológico debido a una reducción en la función renal) una vez cada 4 semanas. Los criterios primarios y secundarios de valoración evaluaron la ocurrencia de uno o más SREs definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

XGEVA redujo o previno el riesgo de desarrollar un SRE, o de desarrollar SREs múltiples (primero o subsiguiente) en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de Eficacia para XGEVA® en Comparación con Ácido Zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos

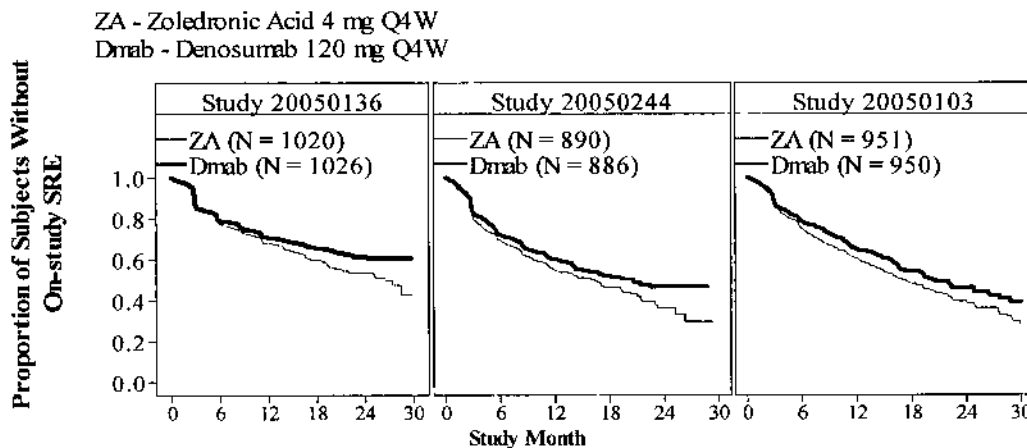
	Estudio 1 Cáncer de Mama		Estudio 2 otros tumores Sólidos o Mieloma Múltiple		Estudio 3 Cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA®	Ácido Zoledrónico	XGEVA®	Ácido Zoledrónico	XGEVA®	Ácido Zoledrónico	XGEVA®	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer SRE								
Tiempo mediano (meses)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Diferencia en tiempo mediano (meses)	NA		4.2		3.5		8.2	
Cociente de riesgo (CI 95%)	0.82 (0.71;0.95)		0.84 (0.71;0.98)		0.82 (0.71;0.95)		0.83 (0.76;0.90)	
Reducción de riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p de no inferioridad	< 0.0001 [†]		0.0007 [†]		0.0002 [†]		< 0.0001	
Valor p de superioridad	0.0101 [†]		0.0619 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
Proporción de sujetos (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
Primer SRE[†] y Subsiguientes								
Número Medio/Paciente	0,46	0,80	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Cociente de riesgo (CI 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)		0,82 (0,75; 0,89)	
Reducción de riesgo (%)	23		10		18		18	
Valor p de Superioridad	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR por año	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
Primer SRE o HCM								
Tiempo mediano (meses)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
Cociente de riesgo (CI)	0.82 (0.70, 0.95)		0.83 (0.71, 0.97)		0.83 (0.72, 0.96)		0.83 (0.76, 0.90)	

ON

95%)									
Reducción de riesgo (%)	18		17		17		17		
Valor p de superioridad	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001		
Primera radiación ósea									
Tiempo mediano (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	NR	33.2
Cociente de riesgo (CI 95%)	0.74 (0.59, 0.94)		0.78 (0.63, 0.97)		0.78 (0.66, 0.94)		0.77 [0.69, 0.87]		
Reducción de riesgo (%)	26		22		22		23		
Valor p de superioridad	0.0121		0.0256		0.0071		< 0.0001		

NR = no alcanzado ; NA = no disponible; HCM = hipercalcemia maligna; SMR = tasa de morbilidad esquelética; †Ajustado p-valores presentados para estudios 1, 2 y 3 (primero SRE y primero y subsecuente SRE puntos finales); *cuentas para todos los eventos esqueléticos sobre tiempo; solamente eventos ocurriendo ≥ 21 días después del evento previo son contados.

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer SRE durante el estudio.



N=número de sujetos aleatorizados

Efecto en el dolor

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto a la línea basal en la calificación del peor dolor según la BPI-SF; las evaluaciones del tiempo hasta el agravamiento del dolor, dolor moderado o grave o mejoría en el dolor; y las proporciones de sujetos que satisficieron estos criterios. En un análisis ad-hoc del conjunto de datos combinados, el tiempo mediano hasta el agravamiento del dolor (calificación del peor dolor > 4 puntos e incremento respecto a la línea basal de ≥ 2 puntos) fue más extenso para XGEVA® en comparación con el ácido zoledrónico (65 contra 59 días y 181 contra 169 días, respectivamente). En un análisis adicional ad hoc de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea basal, el tiempo hasta el agravamiento del dolor (calificación del peor dolor > 4 puntos) sufrió una demora en el grupo tratado con XGEVA®, en comparación con el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (198 contra 143 días). El tiempo hasta la mejoría en el dolor (por ejemplo disminución respecto a la línea basal de ≥2 puntos en la calificación del peor dolor según la BPI-SF) fue similar para denosumab y para el ácido zoledrónico en cada estudio y en los análisis integrados.

Supervivencia global y progresión de la enfermedad

La progresión de la enfermedad fue similar entre XGEVA® y el ácido zoledrónico en los tres estudios y en los análisis pre-especificados de los tres estudios combinados. En los tres estudios, se equilibró la supervivencia global entre XGEVA® y el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado que implica huesos: pacientes con cáncer de mama (el

Ch

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19454
AFORERADA



cociente de riesgo y el CI del 95% fue de 0.95 [0.81, 1.11]), pacientes con cáncer de próstata (el cociente de riesgo y el CI del 95% fue de 1.03 [0.91, 1.17]), y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (el cociente de riesgo y el CI del 95% fue de 0.95 [0.83, 1.08]). Un análisis ad hoc en el estudio 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) examinó la supervivencia global respecto a los 3 tipos de tumores utilizados en la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y otro). La supervivencia global fue más extensa para XGEVA® en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [CI del 95%] de 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702) y más extensa para el ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [CI del 95%] de 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180), y similar entre XGEVA® y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [CI del 95%] de 1.08 [0.90, 1.30]; n = 894).

Este estudio no controló factores pronósticos ni tratamientos anti-neoplásicos de mieloma múltiple.

En un análisis preespecificado combinado de los estudios 1, 2 y 3, la supervivencia general fue similar entre XGEVA y el ácido zoledrónico (cociente de riesgo y CI del 95% de 0.99 [0.91, 1.07]).

Tratamiento de Tumor Óseo de Células Gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro.

Se estudió la seguridad y eficacia de XGEVA® en dos estudios de un solo brazo Fase 2, abiertos (Estudio 5 y 6) que enrolaron 305 pacientes con tumor óseo de células gigantes no resecable o para quienes la cirugía planificada probablemente resultara en morbilidad grave. Los pacientes fueron administrados con 120 mg de XGEVA® por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15.

El estudio 5 enroló 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente histológicamente confirmado. El principal criterio de respuesta del estudio fue el índice de respuesta, definido como un mínimo de 90% de eliminación de las células gigantes en relación con la basal (o eliminación completa de las células gigantes en casos donde las células gigantes representan < 5% de las células tumorales), o la falta de progresión de la lesión objetivo mediante medidas radiográficas en casos donde la histopatología no estaba disponible. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85.7% (95% IC: 69.7, 95.2) tuvieron una respuesta al tratamiento con XGEVA®. Todos los pacientes (100%) con evaluación histológica (20 pacientes) cumplieron los criterios de respuesta. De los restantes 15 pacientes, 10 (67%) cumplieron los criterios de respuesta basados en datos radiológicos. El Estudio 6 enroló 282 pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes. De esos pacientes 10 tenían entre 13 y 17 años de edad. Los pacientes fueron reclutados en uno de tres cohortes: Cohorte 1 reclutó pacientes con enfermedad quirúrgicamente no rescatable (ej. sitios sacrales o espinales de enfermedad, o lesiones múltiples, incluyendo metástasis pulmonar); Cohorte 2 reclutó pacientes con enfermedad quirúrgicamente rescatable cuya cirugía planificada probablemente resultare en morbilidad grave (ej. resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); Cohorte 3 reclutó pacientes que participaron previamente en el Estudio 5.

Los criterios de respuesta del estudio fueron el tiempo para la progresión de la enfermedad (basado en el criterio del investigador) para la cohorte 1 y la proporción de pacientes sin cirugía a los 6 meses para la cohorte 2.

En la cohorte 1, el tiempo mediano para la progresión de la enfermedad no se alcanzó, ya que sólo 6 de los 169 pacientes tratados (3.6%) tuvieron progresión de la enfermedad. En la cohorte 2, XGEVA® prolongó el tiempo para la cirugía, redujo la morbilidad de la cirugía planeada, y redujo la proporción de pacientes sometidos a cirugía. 64 de los 71 (90.1%; 95% CI: 80.7%, 95.9%) pacientes evaluables tratados con XGEVA® no habían sido sometidos a cirugía a los 6 meses. En general, de los 100 pacientes para quienes se había planeado cirugía, 74 pacientes (74%) no habían sido sometidos a la cirugía, y 16 pacientes (16%) fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico con menor morbilidad que el planeado en la basal (Tabla 2).

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva independiente de imágenes radiográficas para los pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6. De los 305 pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6, 190 tuvieron cuando menos 1 criterio de respuesta evaluable y se incluyeron en el análisis (Tabla 3).

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a los siguientes criterios para determinar la respuesta objetiva del tumor:

34

- Criterios modificados de la Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST 1.1 por sus siglas en Inglés) para evaluar la carga tumoral basados en tomografía computarizada (CT por sus siglas en Inglés)/imágenes por resonancia magnética (MRI por sus siglas en Inglés).
- Criterios modificados de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en Inglés) para evaluar la respuesta metabólica usando tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET por sus siglas en Inglés).
- Criterios modificados Choi Inversos para evaluar el tamaño y la densidad tumoral usando unidades Hounsfield basados en CT/MRI (Densidad/Tamaño).

En general, con XGEVA® se alcanzaron las respuestas objetivas del tumor en 71.6% (95% CI 64.6, 77.9) de los pacientes (Tabla 4). El tiempo mediano para la respuesta fue 3.1 meses (95% IC 2.89, 3.65). La duración mediana de la respuesta no fue determinada, ya que algunos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad, con un seguimiento mediano de 13.4 meses. Los resultados de eficacia en adolescentes con esqueleto maduro se mostraron similares a aquellos observados en adultos.

Tabla 2: Distribución de Cirugía Planeada Versus Actual en Pacientes con Tumor óseo de células gigantes del hueso (Cohorte 2)

Procedimiento Quirúrgico, n	Planeado en la Basal (N = 100)	Total Actual (N = 26)
Número total de cirugías	100	26
Cirugía mayor	44	3
Hemipelvectomía	4	0
Amputación	17	0
Articular/Reemplazo con prótesis	9	1
Resección articular	14	2
Escisión marginal, escisión en bloque, o resección en bloque	42	6
Raspado	13	16
Otro	1	1
No cirugía	0	74

Tabla 3: Respuesta Objetiva del Tratamiento en Pacientes con Tumor óseo de células gigantes

	Número de pacientes evaluables para criterio de respuesta	Número de pacientes con criterios de respuesta	Proporción (%) (95% IC)	KM estimados de medianas (95% CI) (Meses)
Proporción de pacientes con respuesta objetiva del tumor (RC, RP)				
Basado en mejor respuesta	190	136	71.6 (64.6, 77.9)	-
RECIST 1.1	187	47	25.1(19.1, 32.0)	-
EORTC	26	25	96.2(80.4, 99.9)	-
Densidad/Tamaño	176	134	76.1(69.1, 82.2)	-
Duración de respuesta objetiva del tumor (tiempo para PE a partir de la primera respuesta objetiva del tumor)				
Basado en mejor respuesta	136	1	0.7	NE (NE, NE) ¹
RECIST 1.1	47	3	6.4	NE (19.94, NE)
EORTC	25	0	0.0	NE (NE, NE)
Densidad/Tamaño	134	1	0.7	NE (NE, NE)
Tiempo para la primera respuesta objetiva del tumor				
Basado en mejor respuesta	190	136	71.6	3.1 (2.89, 3.65)
RECIST 1.1	187	47	25.1	NE (20.93, NE)

CH

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Gladys A. Scarsella
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 10434
 APODERADA

3978

EORTC	26	25	96.2	2.7 (1.64, 2.79)
Densidad/Tamaño	176	134	76.1	3.0 (2.79, 3.48)

¹ NE = No Estimable

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes con eventos esqueléticos relacionados con metástasis óseas de tumores sólidos. La dosis recomendada de **XGEVA**[®] es 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, abdomen o el antebrazo.

Tumor Óseo de la Células Gigantes

La dosis recomendada de **XGEVA**[®] es de 120 mg cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en el día 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o antebrazo.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Preparación y Administración

Un profesional capacitado adecuadamente en cuanto a técnicas de inyección deberá llevar a cabo la administración.

Antes de la administración, inspeccionar visualmente **XGEVA**[®] para detectar material particulado o cambios de coloración. No utilizar si la solución presenta decoloración o turbidez. No agitar.

Se recomienda utilizar una aguja 27G para la administración de **XGEVA**[®]. No reutilizar el vial. Descartar el vial después de un solo uso o administración según las normas locales.

Poblaciones

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **XGEVA**[®] en pacientes pediátricos que no sean pacientes pediátricos con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes.

No se recomienda el uso de **XGEVA**[®] en pacientes pediátricos que no tengan esqueleto maduro, con tumor óseo de células gigantes.

Se evaluó **XGEVA**[®] en un estudio fase 2 abierto que enroló un subgrupo de 10 pacientes pediátricos (de 12-17 años de edad) con tumor óseo de células gigantes quienes habían alcanzado la madurez esquelética definida por un mínimo de 1 hueso largo maduro 1 (P. Ej. cartílago epifisiario de crecimiento del húmero cerrado) y peso corporal ≥ 45 kg.

En estudios realizados en animales, se ha acoplado la inhibición del ligando RANK/RANKL (RANKL), con una construcción de osteoprotegerina fijada a Fc (OPG-Fc), a la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de dientes (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Por lo tanto, el tratamiento con denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisiarias abiertas, así como de inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de Edad Avanzada

No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación (ver **Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales**).

Insuficiencia Renal

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben **XGEVA**[®] (ver **Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales**). En estudios clínicos de pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (incluyendo insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min)) o sometidos a diálisis) hubo un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y la ausencia de un suplemento de calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis. (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hipocalcemia**).

Insuficiencia Hepática

CPV
a

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de **XGEVA**[®] en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los excipientes de **XGEVA**[®].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con **XGEVA**[®] o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con **XGEVA**[®] (9.6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5.0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron **XGEVA**[®] en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con **XGEVA**[®]. Se requiere una complementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que se presente hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante la terapia con **XGEVA**[®]. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante toda la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) o recibiendo diálisis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**: Insuficiencia renal).

En post-comercialización se ha reportado hipocalcemia grave sintomática (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONJ por sus siglas en inglés) en el 1.8% de los pacientes tratados con **XGEVA**[®] y un 1.3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico (véase **REACCIONES ADVERSAS**). En estudios clínicos, la incidencia de ONJ fue más alta con exposiciones más prolongadas.

Pobre higiene oral, procedimientos dentales invasivos (ej. extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo **XGEVA**[®] en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar un examen bucal antes de iniciar el tratamiento con **XGEVA**[®] y se recomienda una exploración dental con cuidados preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con **XGEVA**[®], especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONJ.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con **XGEVA**[®]. Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano bucal deberán guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONJ mientras se encuentren bajo tratamiento con **XGEVA**[®] deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal.

En pacientes que desarrollen ONJ durante el tratamiento con **XGEVA**[®], debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con **XGEVA**[®]. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocantérea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con **XGEVA**[®], debe

on
e

aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

XGEVA[®] contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en **PROLIA[®]** (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con **XGEVA[®]** no deben recibir **PROLIA[®]**.

Interacciones

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con **XGEVA[®]**. En estudios clínicos, **XGEVA[®]** ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que recibieron previamente bisfosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bisfosfonatos intravenosos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de denosumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagenicidad

El potencial genotóxico de denosumab no ha sido evaluado.

Toxicología en la Reproducción

Fertilidad

No se encontraron efectos de denosumab en la fertilidad de monos hembras o en los órganos reproductivos de monos machos sometidos a niveles de exposición que fueron 9.5 a 16 veces superiores, respectivamente, al nivel de exposición en humanos de 120 mg administrada en forma subcutánea una vez cada 4 semanas (mg/kg en base al peso corporal).

Farmacología en Animales

Se ha demostrado que el denosumab es un potente inhibidor de la resorción ósea a través de la inhibición del ligando RANK.

Debido a que la actividad biológica de denosumab en animales se restringe a primates no humanos, se utilizó una evaluación de ratones modificados genéticamente (genes inactivados), o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, para evaluar las propiedades farmacodinámicas del denosumab en modelos de roedores. En modelos de ratones con metástasis ósea para cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de mama humanos positivos y negativos a receptores de estrógenos, el OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas de novo y redujo el crecimiento tumoral esquelético.

Hubo una inhibición adicional en el crecimiento tumoral esquelético al combinar OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) en un modelo de cáncer de mama, o con quimioterapia (docetaxel) en modelos de cáncer de próstata y cáncer pulmonar. En un modelo de ratón de inducción tumoral mamaria, el RANK-Fc retrasó la formación de tumores.

Primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab a 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2.7 veces (dosis de 10 mg/kg) el área bajo la curva (ABC) de exposición en humanos adultos tratados con 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, tuvieron placas de crecimiento anormal, las cuales se consideraron consistentes con la actividad farmacológica del denosumab.

En monos cynomolgus neonatos expuestos in utero a denosumab a razón de 50 mg/kg, hubo mortalidad postnatal; el crecimiento óseo anormal resultó en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos en los huesos regresaron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la erupción dentaria; y se observó mínima a moderada mineralización en múltiples tejidos en un animal. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

CS

Gilead Sciences Argentina S.A.
Claudia A. Sancescusi
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 12464
APODERADA

37

38

Los ratones "knockout" que carecen de RANK o RANKL (1) tuvieron una ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lobuloalveolar durante el embarazo) (2) exhibieron un deterioro en la formación de ganglios linfáticos (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y una falta de dentición. Se observaron casos de reducción en el crecimiento óseo, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de RANKL (Ver **Embarazo y lactancia**).

Los estudios de distribución histológica indicaron que el denosumab no se fija a tejidos conocidos por expresar a otros miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el ligando inductor de apoptosis que se relaciona con TNF (TRAIL, por sus siglas en inglés).

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de **XGEVA®** en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con **XGEVA®**.

El ABC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), el denosumab no mostró indicios que afecte la fertilidad en monos cynomolgus hembras (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta 10 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de ABC hasta 12 veces más altas que la dosis humanas (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultante en una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **XGEVA®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Lactancia

No se sabe si **XGEVA®** se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **XGEVA®** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Incompatibilidades

XGEVA® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Efectos en la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben tratamiento con denosumab.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de Estudios Clínicos

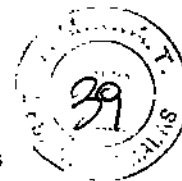
A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según la MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Handwritten signature

~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Cristina A. Bucalassi
CO-DIRECTORA DE VENDA M.P. 18454
APODERADA~~

Muy común	≥1 en 10
Común	≥1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥1 en 1,000 y < 1 en 100
Rara	≥1 en 10,000 y < 1 en 1,000
Muy rara	< 1/10,000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.



Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común	Hipocalcemia ^{1, 2} Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común Raro	Osteonecrosis mandibular ¹ Fractura femoral atípica

¹ Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

² Datos de Post-comercialización

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con malignización avanzada involucrando hueso, se confirmó la presencia de ONM en un 1,8% de los pacientes en el grupo XGEVA® (exposición mediana de 12.0 meses; rango 0.1 – 40.5), y en un 1,3% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer mamario o prostático incluyó una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA® (exposición mediana general de 14.9 meses; rango 0.1 – 67.2). La incidencia ajustada paciente-año de ONM confirmado fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento y de 4.1% de ahí en adelante. El tiempo mediano para la ONM fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53).

Datos de Post-comercialización

Hipocalcemia Grave

Se han reportado casos graves, e incluso fatales de hipocalcemia sintomática.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Dolor musculo-esquelético

Se ha reportado dolor musculo-esquelético, incluyendo casos graves.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos en humanos en relación con la sobredosificación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

XGEVA® se presenta en envases con 1 vial conteniendo 1,7 ml de denosumab 70 mg/ml.

CONSERVACIÓN

XGEVA® debe conservarse en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C, en el estuche original. No congelar. Una vez fuera de la heladera, XGEVA® no debe ser expuesto a temperaturas mayores a 25°C o a la luz directa, y debe ser utilizado dentro de los 14 días. Desechar XGEVA® si no se utiliza dentro de los 14 días.

Proteger XGEVA® de la luz directa o el calor.

Evitar agitar el vial enérgicamente.

No utilizar XGEVA® después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

GileadSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Casseira
CO-DIRECTORA TÉCNICA I.P. 13434
APROBADA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.484
Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.
Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria,
Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE
GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CDS12/IP103

Fecha de última actualización: .../.../... Disp. N°.....

XGEVA es una marca registrada de Amgen Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.



Handwritten signature

Handwritten signature
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarferra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 12464
APODERADA